

von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit

**Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1966-1972. Eine literarische Studie**

von

Theodor Wimplinger

aus

Erlangen

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Koch

von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit

**Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1966-1972. Eine literarische Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Theodor Wimplinger
aus
Erlangen

Gedruckt mit der Erlaubnis des Fachbereiches Medizin der
Universität Erlangen - Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. med. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. med. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung:

4.8.1975

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.)	Einleitung (klinisches Bild)	1
1.)	Angioblastome in der Retina	1
2.)	Angioblastome des ZNS	2 - 4
a.)	Lokalisation im Klein- und Großhirn	2 - 3
b.)	Lokalisation im Rückenmark	3 - 4
3.)	Kombiniertes Auftreten von Angiomatosis retinae und Lindau-Tumor	5
4.)	Angioblastome des ZNS und/oder der Retina mit Syringomyelie	5
5.)	Histologischer Aufbau der Angioblastome	6 - 7
6.)	Lindau-Tumoren und Polyglobulie	7 - 8
7.)	Dysontogenetische Fehlbildungen der inneren Organe	8 - 10
8.)	Erkrankungsalter	10 - 11
9.)	Geschlechtsverhältnis	11 - 12
II.)	Genetik der von HIPPEL-LINDAU'schen Krankheit	
1.)	Häufigkeit	13 - 14
2.)	Beobachtungen aus einzelnen Ländern	14 - 23
3.)	Familienbeobachtungen	24 - 31
a.)	Auftreten in mehreren Generationen	24 - 29
b.)	Vorkommen bei Geschwistern	30 - 31
4.)	Sporadisches Vorkommen der Lindau-Tumoren und der Angiomatosis retinae	31 - 32
5.)	Mutationsratenschätzungen	33
6.)	Chromosomenbefunde bei von HIPPEL-LINDAU 'scher Krankheit	33 - 34
III.)	Zusammenfassung	35 - 37
IV.)	Literaturverzeichnis	38 - 65
V.)	Lebenslauf	66
VI.)	Danksagung	67

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung (klinisches Bild)

1904 beschrieb von HIPPEL das nach ihm benannte und heute zu den Phakomatosen (van der HOEVE) gehörende Krankheitsbild der Angiomatosis retinae. LINDAU erweiterte 1926 die v. HIPPEL'sche Erkrankung auf Grund systematischer Untersuchungen, die ein gemeinsames Vorkommen von Angiomatosis retinae mit Angiomen und Zysten im Kleinhirn, im Rückenmark, Pankreas, Nieren und Nebennieren aufdeckten, zur v. Hippel-Lindau'schen Krankheit (v. H.-L.-K.).

Wie andere Phakomatosen (z. B. Neurofibromatose, tuberöse Sklerose und STURGE-WEBER'sche Krankheit) ist die v. H.-L.-K. ein in der phänotypischen Manifestation und damit im klinischen Bild außerordentlich variierendes Krankheitsbild mit erheblicher intra- und geringerer interfamiliärer Variabilität.

1.) Angioblastome der Retina

Die Angioblastome der Retina können als isolierte oder multiple Tumoren in jeder Fläche der Netzhaut, aber besonders in der Peripherie vorkommen. Über die ausgesprochen seltene Lokalisation im Sehnerv berichteten MUKAI (1967), MACMICHAEL (1970) und MORÁN (1971). PAUFIQUE, RAVAUT u. DURAND (1966) entdeckten ein Angioblastom in der Papille. DARR, HUGHES u. MC. NAIR (1966) sowie MANSCHOT (1968) sahen eine peripapilläre Lokalisation.

2.) Angioblastome des ZNS

a.) Lokalisation im Klein- und Großhirn

Die Angioblastome des ZNS kommen fast ausschließlich im Kleinhirn vor. Prädilektionsstellen sind eine der beiden Hemisphären. Angioblastome wachsen aber auch im Wurm, den Tonsillen oder im IV. Ventrikel. Für eine Prädilektionsseite im Kleinhirn gibt es keinen Anhalt.

Eine außergewöhnliche Lokalisation stellt das Großhirn dar, während man im Rückenmark schon häufiger Angioblastome findet.

Das lange Zeit bezweifelte Vorkommen von Großhirnangioblastomen konnte erneut mit mehreren Fällen aus der Literatur der Jahre 1966-1972 widerlegt werden:

KOBAYASHI u. KUWABARA (1966)

RIVERA u. CHASON (1966)

VUJOŠEVIĆ, KANDIĆ u. CERAMILAC (1966)

MORELLO, NASTASI u. FILIZZOLO (1969)

NELLER, BRUNNGRABER u. WECHSLER (1969)

BÖCK u. BRENNER (1970)

LÜDERS u. SCHMITZ-VALCKENBERG (1970)

ORF (1970)

ALBRECHTSEN (1971)

ISHWAR, TANIGUCHI u. VOGEL (1971)

BALDE (1972) und

FORNATTO, PORTALEONE u. SCHIFFER (1972).

Eine supra- und infratentorielle Lokalisation der Angioblastome wurde von:

LEDINSKY, MORAVEC, BAS u. DURA (1967)

HOLBACH u. WAPPENSCHMIDT (1968)

HOFF u. RAY (1968) und von

RHO Fall 1 (1969) beschrieben.

Zum ersten Mal im Schrifttum erwähnte RHO Fall 5 (1969) eine Angiomatosis im Hypophysenvorderlappen und im hinteren Klastrum mit multiplen Zysten in Pankreas, Nieren und Leber bei einem 84 jährigen Mann.

b.) Lokalisation im Rückenmark

Angioblastome des Rückenmarks werden in der Regel gleichzeitig mit Angioblastomen des Kleinhirns beobachtet. Prädisloktionsstellen im Rückenmark sind das zerviko-dorsale und das dorso-lumbale Gebiet. Die Angioblastome kommen jedoch auch in der Medulla oblongata oder in den lumbalen Nervenwurzeln vor.

Hinsichtlich des Geschlechtsverhältnisses bei Rückenmarksangioblastomen überwiegen in der Serie von HOUDART, DJINDJIAN u. HURTH (1968) mit 33 Patienten die Männer mit 23 : 10 (= 70%:30%) deutlich. In den kleineren Serien von KENDALL u. RUSSEL (1966) mit 4 und von DJINDJIAN, HURTH u. HOUDART (1971) mit 11 Patienten liegt eine ausgewogene Geschlechtsverteilung vor.

In der Zeit von 1966-1972 berichteten über eine Lokalisation von Angioblastomen im Rückenmark:

DAVID, GARCIN, SACHS u. METZGER (1966)

KENDALL u. RUSSEL (1966)

ARSENI, MARETSIS u. VASILESCO (1967)

HASKIN (1967)

HOUDART, DJINDJIAN u. HURTH (1968)

DI CHIRO u. DOPPMAN (1969)

SACHS, RANGUREL u. ESCOUROLLE (1969)

BÖCK u. BRENNER (1970)

GUIDETTI (1970)

DJINDJIAN, HURTH u. HOUDART (1971)

SAITO, FURIHATA u. HASHIZUME (1971)

ARCHER, ROBERSON u. TAVERAS (1972)

BALDE (1972)

BANERJEE u. HUNT (1972) und

HERDT, SHIMKIN u. DI CHIRO (1972).

Über eine Lokalisation von Angioblastomen in der Medulla oblongata berichteten:

SATO, KUWABARA, TSUCHIDA, MIYAKE u. LIN (1966)

GUIDETTI u. FORTUNA (1967)

WESSING (1967)

PAILLAS, BOUDOURESQUES, COMBALBERT, BERARD u. SALAMON (1968)

DAVID, MESSIMY, SACHS u. CHEDRU (1968)

LEPOIRE, TRIDON, MONTAUT, HEPNER, PICARD u. WEBER (1969)

IIZUKA (1970) und

OERTELT (1970).

3.) Kombiniertes Auftreten von Angiomatosis retinae und Lindau-Tumor

Das gleichzeitige Vorkommen von Angiomatosis retinae und Lindau-Tumor beschrieben WESSING (1967), ausgehend von 41 Angiomatosis retinae Patienten, bei 11 (= 27%) und BURHORN (1970), unter 54 Angiomatosis retinae Probanden, bei 19 (= 35,1%) ihrer Beobachtungen.

IIZUKA (1969) konnte in seiner Serie mit gehäuft multiplen Angioblastomen unter 57 Lindau-Tumorträgern insgesamt zwölfmal (= 21%) eine Angiomatosis retinae nachweisen.

4.) Angioblastome des ZNS und/oder der Retina mit Syringomyelie

Gleichzeitiges Vorkommen von Syringomyelie und Lindau-Tumoren teilten mit:

SATO, KUWABARA, TSUCHIDA, MIYAKE u. LIN (1966)

BÖCK u. BRENNER (1970) und

PECKER, KERNEC, GUY, FAIVRE u. SCARABIN (1971).

Syringomyelie und beiderseitige Angiomatosis retinae beschrieben: SELLORS u. ARCHER (1970),

Syringomyelie und v. H.-L.-K.:

BÖCK u. BRENNER (1970).

Gemeinsames Vorkommen von Syringomyelie und Angioblastomen des Rückenmarks mit Zysten in Pankreas, Nieren, Leber und Milz teilte RHO Fall 4 (1969) mit.

5.) Histologischer Aufbau der Angioblastome

Histologisch haben CASTAIGNE, DAVID, PERTUISSET, ESCOUROLLE u. POIRIER (1968) das Hämangioblastom nach 3 Zelltypen differenziert:

- 1.) Zwischenzellen
- 2.) Gewundene Kapillaren mit normalen Endothelzellen und Perizyten.
- 3.) Reichlich ovale Mastzellen mit intrazytoplasmatischen Körnern.

Die Zwischenzellen müssen nach LÜDERS u. SCHMITZ-VALCKEN-BERG (1970) als unreife mesenchymale Differenzierungsstufen angesehen werden, die eine hohe Wachstums- und Differenzierungspotenz haben.

In den Jahren 1966-1972 wurden wiederholt elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt, die folgende Befunde ergaben:

Alle Hämangioblastome zeigen elektronenmikroskopisch ein im wesentlichen einheitliches Bild. Die meisten Gefäße besitzen nur eine Endothellage. Die Endothelbreiten in ein und demselben Gefäß sind sehr unterschiedlich. Das Zytoplasma ist mit Zytofilamenten durchsetzt, die alle mehr oder weniger parallel verlaufen. Die Zwischenzellen erscheinen uneinheitlich und es lassen sich bestimmte Gruppen unterscheiden. CERVOS-NAVARRO (1971) hält "das Hämangioblastom als Ganzes, und speziell auch in seinen Zwischenzellen, für von mesodermaler Natur".

Weitere histologische Befunde wurden von
MISHIMA (1966)
RASCOL (1966)
POIRIER, ESCOUROLLE u. COUJARD (1967)
NAGAI, HOSHINO u. TSUCHIDA (1967)
GOLDBERG u. DUKE (1968)
BETRIX (1971)
ZÜLCH (1971) und
NOETZEL (1972) mitgeteilt.

6.) Lindau-Tumoren und Polyglobulie

HENNESSY, STERN u. HERRICK (1967) konnten in der Zystenflüssigkeit von Kleinhirnangioblastomen einen Erythropoese stimulierenden Faktor nachweisen. Im Blutbild der Lindau-Tumorträger bestand nach OERTEL (1970) bei 30,1% und nach PALMER (1972) bei 49% eine Polyglobulie. KAWAFUCHI, SHIRAKURA, AZUMA, TSUNODA u. MAEKAWA (1970) zeigten, daß sich das Blutbild nach der Operation normalisierte.

Ebenfalls über eine Polyglobulie berichteten:

PAILLAS, COMBALBERT u. LAVIEILLE (1966)
SATO, KUWABARA, TSUCHIDA, MIYAKE u. LIN (1966)
WAREMBOURG, LAINE u. PAUCHANT (1967)
ZOLFANELLI (1968)
SURLOFF (1969)
CALAME, RUSSO u. BERNEY (1970)
SKULTETY, SORRELL u. BURKLAND (1970)
MINDER- von GOUMOËNS (1971) und

BIOULAC, GUÉRIN u. POUYANNE (1972).

BERNEY, HAUSSE, SCHERRER u. WERNER (1966) beobachteten ein Kleinhirnangioblastom mit Thrombozytopenie, die nach der Excision des Tumors verschwand.

7.) Dysontogenetische Fehlbildungen der inneren Organe

Sehr häufig findet man bei der v. H.-L.-K. dysontogenetische Fehlbildungen in Pankreas (in erster Linie Zystenpankreas, vereinzelt isolierte Zysten oder andere Tumoren) und in den Nieren (vor allem Zystennieren, seltener isolierte oder zahlreiche Nierenzysten). Hypernephrome der Nieren und Phäochromozytome der Nebennieren werden ebenfalls beobachtet.

Eine frühere Untersuchung von SCHMITT (1959) mit 89 Fällen aus dem Schrifttum ergab folgende zahlenmäßige Verteilung der Mißbildungen:

Pankreas	31 (= 34,8%)	Magen	2 (= 2,2%)
Nieren	24 (= 26,9%)	Uterus	2 (= 2,2%)
Nebennieren	5 (= 5,6%)	Ovar und Tuben	2 (= 2,2%)
Leber	5 (= 5,6%)	Ganglien	2 (= 2,2%)
Lunge	3 (= 3,3%)	Andere Organe	10 (= 11,2%)
Nebenhoden	3 (= 3,3%)		

In der Übersicht von MALEK u. GREENE (1971) litten 7 (= 31%) von 22 Patienten an Zystennieren oder an einem Nierenkarzinom.

Häufiger als früher wurden in den Jahren 1966-1972 Geschwülste der Nebennieren (vor allem Phäochromozytome) beobachtet:

Phäochromozytom und Angiomatosis retinae:

DARR, HUGHES u. MC. NAIR (1966)
HAGLER, HYMAN u. WATERS (1971)
SANDER, NORMANN u. MATHISEN (1971)
SHARP u. PLATT (1971);

Phäochromozytom und Lindau-Tumor:

ILLINGWORTH (1967)
PRATT (1967)
NIBBELINCK, PETERS u. MC. CORMICK (1969)
CAMERON u. DOIG (1970)
STERNBERG, FAGERBERG, FRITJOFFSON, TÖRNQUIST u. WIDMAN (1971);

Phäochromozytom und v.H.-L.-K.:

GOLDBERG u. DUKE (1968)
MULHOLLAND, ATUK u. WALZAK (1969)
WISE u. GIBSON (1971);

Phäochromozytom und Angioblastome in der
Retina und im Rückenmark:

RHO Fall 1 (1969)
SANDER, NORMANN u. MATHISEN (1971)
SHARP u. PLATT (1971);

Phäochromozytom und Zysten in Pankreas, Nieren,

Leber und Hirnhämorrhagien:

RHO Fall 2 (1969), Sohn von Fall 1.

Diese 2 Patienten wiesen "als weiteren Gendefekt eine Vitamin D- resistente Rachitis" auf.

BETRIX (1971) beobachtete einen Fall mit einseitiger Angiomatosis retinae und mit multiplen malignen Glomustumoren, die GARTMANN (1970) unter bestimmten Voraussetzungen zu den Angiophakomatosen rechnet. Aus der Ehe dieses Probanden mit einer gesunden Frau gingen 2 Kinder mit Angiomatosis retinae und ein Kind mit Epilepsie hervor. Ein weiteres Kind war gesund.

8.) Erkrankungsalter

Nach WESSING (1967)

IIZUKA (1969)

BÜCK u. BRENNER (1970) und

PALMER (1972)

erkrankte die überwiegende Mehrheit der Merkmalsträger mit Angioblastomen in der 3. und 5. Dekade (Abb. 1). Das Erkrankungsalter schwankte zwischen 8 - 73 Jahren. 74% zeigten die ersten klinischen Symptome nach dem 30. Lebensjahr.

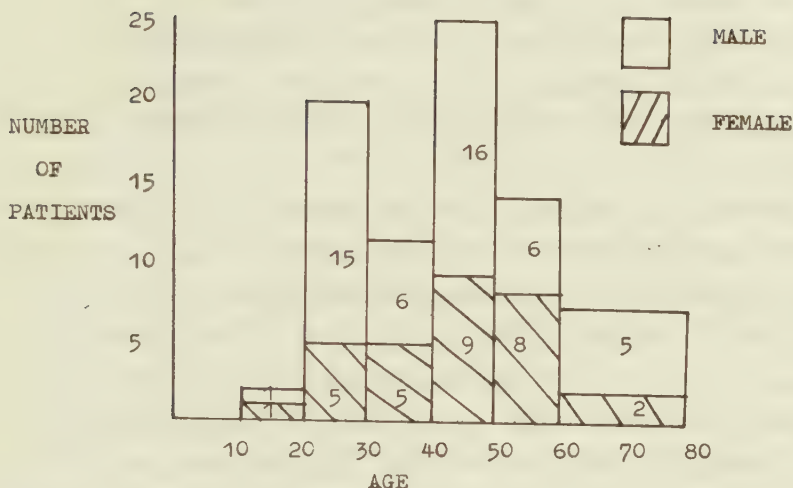


Abb. 1: Alter und Geschlecht der Merkmalsträger.
(n= 81: 50 männliche und 31 weibliche)
(nach PALMER (1972)).

9.) Geschlechtsverhältnis

Große Zusammenstellungen ergeben ein gleichmäßiges Befallen-sein beider Geschlechter bei der von Hippel-Lindau'schen Krankheit. Eine Auszählung des Geschlechtsverhältnisses unter 249 Kranken der familiären Fälle durch KOCH (1966) ergab 127 Männer und 122 Frauen. Nach BURHORN (1970) und ORTEL (1970) werden beide Geschlechter von Angiomatosis retinae und von Lindau-Tumoren mit annähernd gleicher Wahrscheinlichkeit befallen.

War das Rückenmark am Krankheitsprozeß beteiligt, so fand bereits früher WYBURN-MASON (1943) das männliche Geschlecht zweimal stärker beteiligt als das weibliche (gleiche Beobachtung siehe auch jetzt DJINDJIAN, HURTH u. HOUDART (1968)).

Eine frühere Zusammenstellung von KRAYENBUHL u. YASARGIL (1958) über 297 Kranke mit Lindau-Tumoren aus großen Operationsserien ergab ein Geschlechtsverhältnis von 167 (= 56,2%) Männern zu 130 (= 43,8%) Frauen. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Eine spätere Zusammenstellung von OERTEL (1970) ergab unter 419 Probanden mit isolierten Lindau-Tumoren mit einem Geschlechtsverhältnis von 245 (= 58,4%) zu 174 (= 41,6%) ebenfalls ein statistisch signifikantes Überwiegen des männlichen Geschlechts.

BALDE (1972) fand unter 443 Angioblastomträgern 255 (= 57,5%) Männer und 188 (= 42,5%) Frauen. In dem bereits erwähnten Krankengut von PALMER (1972) mit 81 Merkmalsträgern sind 50 (= 61,7%) männlichen und 31 (= 38,3%) weiblichen Geschlechts.

II. Genetik der von Hippel-Lindau'schen Krankheit

1.) Häufigkeit:

In der Serie von ZÜLCH (1971) mit 6000 Hirntumoren kommen 1,3% Angioblastome vor. KOOS u. MILLER (1971) geben bei 700 kindlichen Hirntumoren eine Häufigkeit von 0,9% an. Von insgesamt 157 Kleinhirntumoren stellen die 13 Angioblastome von BALDE (1972) aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen einen Anteil von 8,3%. Das Angioblastom ist somit die vierthäufigste Kleinhirngeschwulst.

Die Häufigkeit der Lindau-Tumoren in den Geburtsjahrgängen 1900-1942 der Bevölkerung Badens schätzt OERTELT (1970) auf 1:50.000 bis 1:60.000 Geburten, Familiäre Fälle hierunter sind etwa 20 mal seltener: 1:1,1 Millionen. Unter 4,4 Millionen Einwohnern sind 4 familiäre Lindau-Tumoren mit und ohne Angiomatosis retinae anzunehmen sowie ein familiärer Fall mit isolierter Angiomatosis retinae.

Das familiäre Auftreten aller Lindau-Tumoren schätzt OERTELT (1970) auf 5%. In den Operationsserien der Weltliteratur werden 4% der Fälle mit Familiarität des Leidens sowie 4 bis höchstens 6% mit Angiomatosis retinae angenommen.

BURHORN (1970) nimmt für die Angiomatosis retinae in Nordrhein-Westfalen eine Häufigkeit von 1:1 Million (14 Fälle auf 15 Millionen Einwohner) an. Die familiären Fälle betragen 1:2,5 Millionen (6 Fälle auf 15 Millionen Einwohner). Da die Angiomatosis retinae in mindestens einem Drittel der Fälle mit einer ZNS-Angiomatose verbunden ist, beträgt die Anzahl

familiärer und solitärer Angiomatosis retinae etwa 1:3,75 Millionen.

Die Genhäufigkeit für die v. H.-L.-K. "dürfte nach CERTELT (1970) zwischen 1:180.000 und 1:1 Million Einwohner liegen".

2.) Beobachtungen aus einzelnen Ländern

Beobachtungen über die von Hippel-Lindau'sche Krankheit wurden in den Jahren 1966-1972 in folgenden Ländern veröffentlicht:

1) Ägypten

Angiomatosis retinae:

KAMEL u. EL NAGGAR (1967)

2) Argentinien

Angiomatosis retinae:

TRAVI, SOIZA u. COUTO (1969)

v. H.-L.-K.:

VOZZA u. MARCONE (1966)

3) Canada

v. H.-L.-K.:

MACRAE u. NEWBIGIN (1968)

RHO (1969)

4) Chile

Lindau-Tumor:

IIZUKA (1970)

5) Dänemark

Lindau-Tumor:

ROBINSON (1966)

ALBRECHTSEN (1971)

6) Deutschland

Angiomatosis retinae:

WESSING (1967)

BURHORN (1970)

BETRIX (1971)

Lindau-Tumor:

TIWISINA, LENTZE u. BROCKHOFF (1966)

MERTZ u. HEIN (1967)

WÜSTENBERG (1967)

HOLBACH u. WAPPENSCHMIDT (1968)

IIZUKA (1969)

NELLER, BRUNNGRABER u. WECHSLER (1969)

LÜDERS u. SCHMITZ-VALCKENBERG (1970)

OERTEL (1970)

ORF (1970)

ORTHNER u. SCHÄFER (1970)

CERVOS-NAVARRO (1971)

BALDE (1972)

NADJIMI, ENGELHARDT, JENSEN, GRÜB u. MÜLLER (1972)

NOETZEL (1972)

v. H.-L.-K.:

HELLNER (1968)

KARTIN u. PETEK (1969)

7) England

Angiomatosis retinae:

FISON (1967)

FISON (1968)

BEDFORD u. MACFAUL (1969)

GRIZZARD, WILSON, HAMILTON u. HIATT (1970)

SELLORS u. ARCHER (1970)

WELCH (1970)

HAGLER, HYMAN u. WATERS (1971)

Lindau-Tumor:

MONDKAR (1967)

CAMERON u. DOIG (1970)

DORRELL (1971)

PALMER (1972)

v. H.-L.-K.:

KENDALL u. RUSSEL (1966)

GOLDBERG u. DUKE (1968)

MACMICHAEL (1970)

WISE u. GIBSON (1971)

8) Frankreich

Angiomatosis retinae:

PAUFIQUE, RAVAUULT u. DURAND (1966)

CALMETTES, DEODATI, BEC, BECHAC u. JEANROT (1968)

ZOLOG, DRAGAN, GYULAI u. NEMOIANU (1968)

BABEL (1972)

Lindau-Tumor:

BERNEY, HAUSSE, SCHERRER u. WERNER (1966)

PAILLAS, COMBALBERT u. LAVIEILLE (1966)

GARDE, ALLEGRE u. DUQUESNEL (1967)
WAREMBOURG, LAINE u. PAUCHANT (1967)
CASTAIGNE, DAVID, PERTUISSET, ESCOUROLLE u. POIRIER (1968)
DAVID, MESSIMY, SACHS u. CHEDRU (1968)
HOUDART, DJINDJIAN u. HURTH (1968)
LAVIEILLE, DUFOUR, SEDAN u. LEGRÉ (1968)
PAILLAS, BOUDOURESQUES, COMBALBERT, BERARD u. SALAMON (1968)
LEPOIRE, TRIDON, WORINGER, PICARD u. HEPNER (1969)
TRIDON, MONTAUT u. PICARD (1969)
RAVON, LAPRAS u. GOUTELLE (1970)
CHATEAU, DE ROUGEMONT u. GROSLAMBERT (1971)
PECKER, KERNEC, GUY, FAIVRE u. SCARABIN (1971)
BIOULAC, GUÉRIN u. POUYANNE (1972)
v. H.-L.-K.:
DAVID, GARCIN, SACHS u. METZGER (1966)
ARSENI, MARETSIS u. VASILESCO (1967)
CORDIER, SAUDAX u. WATRIN (1967)
SEDAN, RAMPIN u. FARNARIER (1967)
GRELLET, METZGER, DILENGE u. ROUCAYROL (1968)
HERMANN, CLOP, BIGORGNE u. DUBLINEAU (1968)
LEGRÉ, SEDAN, LAVIEILLE u. CLÉMENT (1968)
LEGRÉ, GUIEN, CLÉMENT u. PIÉTRI (1968)
BONAMOUR, MALTERRE u. DORNE (1969)
HERMANN u. DUBLINEAU (1969)
LEPOIRE, TRIDON, MONTAUT, HEPNER, PICARD u. WEBER (1969)
SACHS, RANCUREL u. ESCOUROLLE (1969)
BONAMOUR, ROUGIER u. DUQUESNEL (1970)
CHARBONNEL, LEGENT u. COLLET (1971)

DEREUX u. DJINDJIAN (1971)
DJINDJIAN, HURTH u. HOUDART (1971)
APPELMANS, VERBRUGGEN u. FCSSÉ (1972)

9) Griechenland

v. H.-L.-K.:
CHILIARIS, PROTONOTARIOS u. LIARIKOS (1970)

10) Indien

Angiomatosis retinae:
JAIN, DAS u. MAHAJAN (1969)
Lindau-Tumor:
LANG (1969)

11) Italien

Angiomatosis retinae:
CAMPANA (1968)
Lindau-Tumor:
SMALTINO u. GRANIERI (1968)
ZOLFANELLI (1968)
MORELLO, NASTASI u. FILIZZOLO (1969)
IIZUKA (1970)
v. H.-L.-K.:
CORIGLIONE u. SCHILLACI (1967)
PERINI u. DAL DOSSO (1969)
FORNATTO, PORTALEONE u. SCHIFFER (1972)

12) Japan

Angiomatosis retinae:

MISHIMA (1966)

MUKAI (1967)

TAMURA (1968)

KOJIMA, NIIMI u. YATO (1969)

Lindau-Tumor:

KOBAYASHI u. KUWABARA (1966)

KUWABARA (1966)

SATO, KUWABARA, TSUCHIDA, MIYAKE u. LIN (1966)

UMEDA, UEDA u. KAJITANI (1966)

SANO, KUWABARA u. SATO (1967)

SANO (1970)

KAWAFUCHI, SHIRAKURA, AZUMA, TSUNODA u. MAEKAWA (1970)

SAITO, FURIHATA u. HASHIZUME (1971)

WATANABE, MATSUZAWA u. ISHIKAWA (1972)

v. H.-L.-K.:

KOBAYASHI u. SHIMADA (1966)

13) Jugoslawien

Lindau-Tumor:

VUJOŠEVIĆ, KANDIĆ u. CERAMILAC (1966)

v. H.-L.-K.:

JANČIĆ-ZGURICAS u. ARAMBASIĆ (1971)

14) Österreich

Lindau-Tumor:

BÖCK u. BRENNER (1970)

15) Polen

Angiomatosis retinae:

SZYMANKOWA (1966)

KORNACKI (1971)

Lindau-Tumor:

HARTEL-ULKOWSKA u. ULKOWSKI (1967)

KRZSTOŃ, GULEWICZ u. GRUSZKA (1972)

16) Rumänien

Angiomatosis retinae:

SEGAL, FORI-MATE u. BOLOGA (1966)

Lindau-Tumor:

OBLU, WASSERMANN, SANDULESCU, STANCIU, COSTACHESCU u.

COZMA (1971)

17) Schweden:

v. H.-L.-K.:

SANDER, NORMANN u. MATHISEN (1970)

STERNBERG, FAGERBERG, FRITJOFSON, TÖRNQUIST u. WIDMAN (1971)

18) Schweiz

Angiomatosis retinae:

HÖPPING (1966)

DUFOIR (1968)

FISON (1968)

MALBRAN (1968)

TASMAN u. NASE (1968)

VAIL (1968)

WITMER, VERREY u. SPEISER (1968)

HERISHANU u. FELDMAN (1971)

Lindau-Tumor:

CALAME, RUSSO u. BERNEY (1970)

MINDER - von GOUMOËNS (1971)

v. H.-L.-K.:

NAHMAN (1968)

19) Tschechoslowakei

v. H.-L.-K.:

LEDINSKY, MORAVEC, BAS u. DURA (1967)

DVOŘÁK, MORÁŇ u. KUBENA (1969)

MORÁŇ (1971)

20) UdSSR

Angiomatosis retinae:

NOVOKHTSKIÍ u. KILIMNIK (1968)

DAMBITE (1971)

KONSTANTINOVA (1971)

SILDAN (1972)

Lindau-Tumor:

POLIANSKIÍ (1970)

v. H.-L.-K.:

TSARITSYNA u. TSIBEL (1967)

ZHELEZNOVA (1967)

21) Ungarn

Lindau-Tumor:

JULOW, PASZTOR u. VACZI (1972)

22) USA

Angiomatosis retinae:

DARR, HUGHES u. MC. NAIR (1966)

COLYEAR (1967)

FRENKEL (1967)

MANSCHOT (1968)

AMOILS u. SMITH (1969)

ROSEN (1969)

MC. DONALD u. SARIN (1971)

Lindau-Tumor:

NISHIMOTO, KAWADA u. MATSUMOTO (1966)

RIVERA u. CHASON (1966)

GUIDETTI u. FORTUNA (1967)

HASKIN (1967)

HENNESSY, STERN u. HERRICK (1967)

ILLINGWORTH (1967)

RISING u. DELP (1968)

DI CHIRO u. DOPPMANN (1969)

MOORE (1969)

MULHOLLAND, ATUK u. WALZAK (1969)

NIBBELINCK, PETERS u. MC. CORMICK (1969)

GLEAVE (1970)

GUIDETTI (1970)

SKULTETY, SORRELL u. BURKLUND (1970)

WIRTALA u. LOOP (1970)

WOLPERT (1970)

DAVIS u. ROBERSON (1971)

GROVER, KRUGER, REYNOLDS u. BERNIER (1971)

ISHWAR, TANIGUCHI u. VOGEL (1971)
SKUCAS u. BRINKER (1971)
WILKINS u. BRODY (1971)
ARCHER, ROBERSON u. TAVERAS (1972)
BANERJEE u. HUNT (1972)
GREEN u. VAUGHAN (1972)
HERDT, SHIMKIN, OMMAYA u. DI CHIRO (1972)
v. H.-L.-K.:
ANONYM (1966)
BOURDILLON u. HICKMAN (1967)
HAINING u. ZWEIFACH (1967)
HOFF u. RAY (1968)
JESBERG, SPENCER u. HOYT (1968)
SURLOFF (1968)
WRIGHT (1969)
MALEK u. GREEN (1971)
SHARP u. PLATT (1971)

Die Zusammenstellung der Veröffentlichungen aus den Jahren 1966-1972 läßt erkennen, daß die von Hippel-Lindau'sche Krankheit bei allen Rassen beobachtet wurde. Die größte Zahl der vorliegenden Beobachtungen über die v. H.-L.-K. und über isolierte Angioblastome des Kleinhirns liegt jedoch aus Deutschland, Frankreich und England sowie aus den USA vor. Weitere Beobachtungen stammen aus Ägypten, Argentinien, Canada, Griechenland, Indien, Rumänien, Tschechoslowakei und aus Ungarn. Zahlenmäßig gering sind die bisherigen Mitteilungen aus Indien und aus der UdSSR. Beobachtungen aus China wurden in den Zentralblättern nicht referiert.

3. Familienbeobachtungen

a.) Auftreten in mehreren Generationen

Die bis 1965 veröffentlichten Beobachtungen über das Auftreten der v. H.-L.-K. in 2, 3, 4 und in 5 Generationen sind in dem Handbuchbeitrag von KOCH (1966) zusammenfassend dargestellt.

Beobachtungen aus den Jahren 1966-1972 sind folgende:

Über v. H.-L.-K. in 2 Generationen berichteten:

LECULIER (1966), SATO, KUWABARA, TSUCHIDA, MIYAKE u. LIN (1966), BURHORN (1970) und OERTELT (1970);

über v. H.-L.-K. in 3 Generationen::

KOBAYASHI u. SHIMADA (1966), UMEDA, UEDA u. KAJITANI (1966), WESSING (1967), NAHMAN (1968), SHARP u. PLATT (1971), SHOKEIR Fall 1 (1970) und OERTELT (1970);

über v. H.-L.-K. in 4 Generationen:

BOURDILLON u. HICKMAN (1967), JESBERG, SPENCER u. HOYT (1968), WRIGHT (1969), RHO (1969) und SHOKEIR Fall 2 (1970) und

über v. H.-L.-K. in 5 Generationen:

DAVID, GARCIN, SACHS u. METZGER (1966), ANONYM (1966) und MACRAE u. NEWBIGIN (1968).

Angiomatosis retinae in 2 Generationen beschrieben:

DARR, HUGHES u. MC. NAIR (1966), BETRIX (1971) und HAGLER, HYMAN u. WATERS (1971);

Angiomatosis retinae in 3 Generationen:

GRIZZARD, WILSON, HAMILTON u. HIATT (1970).

Über Lindau-Tumoren in 2 Generationen berichteten:
JULOW, PASZTOR u. VACZI (1972);

über Lindau-Tumoren in 5 Generationen:
PALMER (1972).

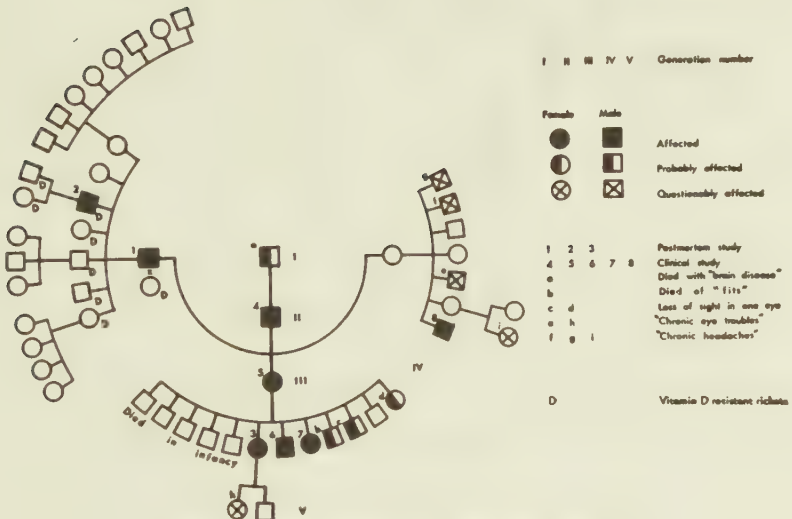


Fig. 1.—Pedigree of von Hippel-Lindau's disease in the family of Cases 1, 2 and 3.

Abb. 2: Beobachtung RHO (1969)

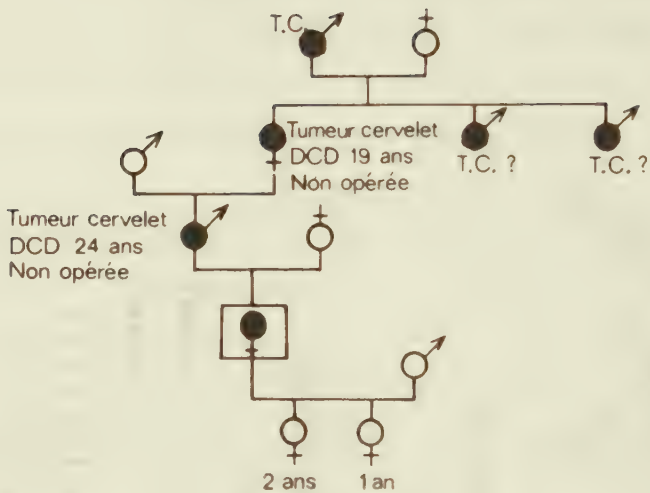


Abb. 3: Beobachtung DAVID, GARCIN, SACHS u. METZGER (1966)

Die v. H.-L.-K. wird in der Mehrzahl der Veröffentlichungen autosomal dominant vererbt (Abb. 2). Unvollständige Dominanz liegt in den Mitteilungen von WESSING (1967) und SHARP u. PLATT (1971) vor. Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist die Penetranz der v. H.-L.-K. oft unvollständig und in ihrer Expressivität variabel. Die Manifestation der v. H.-L.-K. in den verschiedenen Organen kann nur pathologisch-anatomisch festgelegt werden. Herde im ZNS, der Retina oder den Eingeweiden sind manchmal so klein, daß der Träger symptomlos bleibt wie in Beobachtungen von MANSCHOT (1968) und RHO Fall 5 (1969).

Neben dem familiären Auftreten einer isolierten Angiomatosis retinae, eines isolierten Kleinhirnglioblastoms und der v. H.-L.-K. existieren noch zwei Sippen, bei denen seit 3 Generationen nur Angioblastome im Kleinhirn vorkommen und in denen jetzt in der 4. Generation Merkmalsträger eine v. H.-L.-K. aufweisen.

In der von DAVID, GARCIN, SACHS u. METZGER (1966) beschriebenen Familie (Abb. 3) traten in den ersten 3 Generationen 3 Linsau-Tumoren und 2 weitere Kleinhirntumoren, die ungeklärt blieben, auf. Die einzige Merkmalsträgerin der 4. Generation litt unter zerebellären und medullären Angioblastomen und hatte wegen eines chorioidealen Angioms ein Auge verloren. Die 2 Kinder der 5. Generation sind erst 1 und 2 Jahre alt und noch gesund.

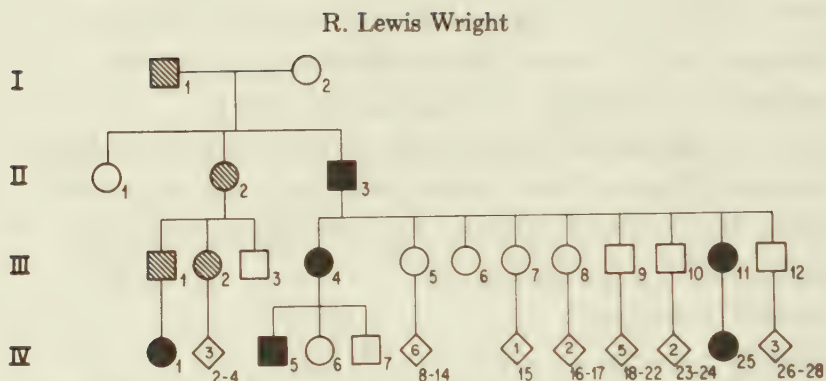


FIG. 3. Family chart showing four generations affected with von Hippel-Lindau's disease; there are six verified and four presumptive cases of hemangioblastomas of the nervous system. The patient whose history is related herein is Patient IV-25. Males are presented by squares; females, by circles; and uninvolved members of both sexes in Generation IV of this family, by diamonds. Blackened symbols represent verified cases of hemangioblastoma; shaded symbols represent presumptive cases.

Abb. 4: Beobachtung WRIGHT (1969)

Bei der von WRIGHT (1969) veröffentlichten Sippe (Abb. 4) sind in den ersten 2 Generationen 3 Lindau-Tumoren (II,3; III,4; III,11) beschrieben. 4 weitere Hirntumoren sind in 3 Generationen (I,1; II,2; III,1 und 2) histologisch nicht untersucht worden. In der 4. Generation erkrankten 3 Sippenmitglieder (IV,1, 5 und 25). Das erste an einem Kleinhirnglioblastom. Der Vater, die Großmutter und der Urgroßvater starben an histologisch nicht untersuchten Hirntumoren

(wahrscheinlich Angioblastomen). Beim 2. Sippenmitglied zeigte sich, wie bei der Mutter und dem Großvater, ein Angioblastom im Kleinhirn. Das 3. Sippenmitglied schließlich war mit Angioblastomen der Retina, des Kleinhirns, der Medulla oblongata und des Rückenmarks befallen. Die 2. und 3. Generation zeigte Lindau-Tumoren und die erste Generation einen nicht geklärten Hirntumor.

Die Angioblastome lassen sich in Sippen einteilen, in denen nur Kleinhirangioblastome oder nur die isolierte Angiomatosis retinae vorkommen. In anderen Sippen wiederum gibt es Angioblastome im Kleinhirn und in der Retina neben Merkmalsträgern mit Angioblastomen im Kleinhirn oder in der Retina.

Das familiäre Auftreten der Angiomatosis retinae betrug in der Serie von BURHORN (1970) mit 54 Angiomatosis retinae Patienten 14 Merkmalsträger (= 26%).

Bei allen familiären Fällen war die Angiomatosis retinae mit einer Affektion des ZNS verbunden.

WESSING (1967), der 41 Patienten mit Angiomatosis retinae behandelte, gab die familiäre Belastung der Augen- wie Hirnerkrankungen mit 13 Patienten (= 32%) an.

Zur Familiarität der Lindau-Tumoren siehe Tabelle 1 im Kapitel II.4.(Seite 31).

3b.) Vorkommen bei Geschwistern

Über v. H.-L.-K. bei Geschwistern berichteten:

KENDALL u. RUSSEL (1966)

LEPOIRE, WORINGER, TRIDON, PICARD u. HEPNER (1969)

MACMICHAEL (1970)

SANDER, NORMANN u. MATHISEN (1970)

HAGLER, HYMAN u. WATERS (1971) und

HERISHANU u. FELDMAN (1971).

Die Geschwisterzahl betrug pro Veröffentlichung 2 Personen.

Das Geschlechtsverhältnis lautete 7 Frauen zu 5 Männern.

Isolierte Angiomatosis retinæ unter Geschwistern beobachteten:

SANDER, NORMANN u. MATHISEN (1970)

HAGLER, HYMAN u. WATERS (1971) und

HERISHANU u. FELDMAN (1971).

Je ein Geschwisterteil in den Mitteilungen von

KENDALL u. RUSSEL (1966)

LEPOIRE, WORINGER, TRIDON, PICARD u. HEPNER (1969) und

MACMICHAEL (1970)

litten an der v. H.-L.-K. oder an einem Lindau-Tumor.

Über Blutsverwandtschaft der Eltern und v. H.-L.-K. berichteten:

WESSING (1967)

BURHORN (1970)

OERTELT (1970)

SHOKEIR (1970) und

HERISHANU u. FELDMAN (1971).

Bei der von HERISHANU u. FELDMAN (1971) beschriebenen Familie trat Angiomatosis retinae unter 2 Mädchen auf, nachdem der Vater, der aus einer Blutsverwandtenehe stammt, wieder eine solche eingegangen war.

In einem von OERTEL (1970) beschriebenen Fall waren die Eltern Vetter und Base 1. Grades.

4.) Sporadisches Vorkommen der Lindau-Tumoren und der Angiomatosis retinae

In Operationsserien mit Lindau-Tumoren (Angioblastomen des Kleinhirns) tritt der überwiegende Teil sporadisch auf. Die Serien der Tabelle 1 mit einer Gesamtzahl von 293 Lindau-Tumoren zeigen 273 (= 93,2%) sporadische und 20 (= 6,8%) familiäre Beobachtungen.

Autor u. Jahr	Zahl	sporadisch	familiär
BÖCK u. BRENNER (1970)	n= 46	42 (= 91,3%)	4 (= 8,7%)
OERTEL (1970)	n=103	98 (= 95,2%)	5 (= 4,8%)
BALDE (1972)	n= 18	17 (= 94,5%)	1 (= 5,5%)
FORNATTO, PORTALEONE u. SCHIFFER (1972)	n= 45	42 (= 93,3%)	3 (=6,7%)
PALMER (1972)	n= 81	74 (= 91,4%)	7 (= 8,6%)
Gesamtzahl	n= 293	273 (= 93,2%)	20 (= 6,8%)

Tab.1: Familiäres und sporadisches Vorkommen von Lindau-Tumoren

In Operationsserien, die zum größten Teil von sporadischen Kleinhirnglioblastomen ausgehen, ist auch nur ein geringes gleichzeitiges Vorkommen mit Retinaanglioblastomen vorhanden. So wurden eine Angiomatosis retinae und Lindau-Tumor unter 312 Anglioblastomen des Kleinhirns (Tab. 2) nur in 13 (= 4,1%) Fällen beobachtet.

Autor u. Jahr	Zahl	Angiomatosis retinae u. Lindau-T.
NELLER, BRUNNGRABER u. WECHSLER (1969)	n= 64	0
BÖCK u. BRENNER (1970)	n= 46	3 (= 6,5%)
OERTELT (1970)	n= 103	4 (= 3,9%)
BALDE (1972)	n= 18	1 (= 5,5%)
PALMER (1972)	n= 81	5 (= 6,1%)
Gesamtzahl	n= 312	13 (= 4,1%)

Tab. 2: Lindau-Tumor und Angiomatosis retinae, ausgehend von Operationsserien mit hauptsächlich sporadischen Lindau-Tumoren

BURHORN (1970) konnte in seiner Serie mit 54 Angiomatosis retinae Probanden bei 37 (= 68,5%) keine Familiarität nachweisen. Nur 9 (= 24,3%) dieser 37 Probanden wiesen keine Anglioblastome im ZNS auf. 4 dieser 9 Merkmalsträger hatten insgesamt 11 gesunde Kinder, die schon jenseits des Manifestationsalters waren.

5.) Mutationsratenschätzungen

Die erste Mutationsratenschätzung wurde 1961 von CUENDET für Schweden durchgeführt. Auf Grund der von LARSON ermittelten Daten wurde die Mutationsrate für die von Hippel-Lindau'sche Krankheit für Schweden auf $3,5 \times 10^{-6}$ geschätzt. BURHORN (1970) kam zu einem Schätzwert von $1,8 \times 10^{-7}$. Die Werte von OERTEL (1970) betragen $2 - 4,4 \times 10^{-7}$.

Nach OERTEL (1970) ist die Fertilität der Lindau-Tumorträger nur in den "ersten 3 Dekaden eingeschränkt".

82 verheiratete Lindau-Tumorträger hatten durchschnittlich 1,9 Kinder, wobei 7 kinderlos waren. Die Kinderzahl von 186 Geschwistern betrug im Durchschnitt 2,25.

6.) Chromosomenbefunde bei v. H.-L.-K.

KOBAYASHI u. SHIMADA (1966) berichten über Chromosomenaberrationen bei 2 Familien mit v. H.-L.-K.:

Der Patient aus Familie I, 38 Jahre, "zeigte je eine Zelle mit 45, 92 und 115 Chromosomen. Je 3 Zellen mit 46 und 47 Chromosomen wiesen Chromatidenbrüche auf".

Der Patient aus Familie II, 14 jährig, hatte "2 Zellen mit 47 und 4 mit 92 Chromosomen. Chromatidenbrüche wurden bei 4 Zellen beobachtet".

JAIN, DAS u. MAHAJAN (1969) untersuchten die Chromosomen einer Frau mit Angiomatosis retinae und die ihrer 18 Monate alten Tochter:

Mutter: "Alle 3 Zellen mit 45 Chromosomen zeigten den Verlust eines Chromosoms in der G Gruppe. Die Zellen mit 44 Chromosomen hatten je ein Chromosom in der G und E Gruppe verloren. In der B und C Gruppe traten 5 Chromatidenbrüche auf".

Tochter: "5 Zellen mit 45 Chromosomen hatten ebenfalls den Verlust eines Chromosoms in der G Gruppe und eine Zelle in der C Gruppe. Instabilität der Chromosomenstrukturen wurde in der B, C und D Serie festgestellt".

Zahlreiche Chromosomenuntersuchungen bei Probanden mit v. H.-L.-K. ergaben keine Veränderungen der Chromosomenzahl oder ihrer Struktur.

III. Zusammenfassung

1.) Über die von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit (Angiomatosis des Kleinhirns und der Retina, polyzystische Entwicklungsstörungen in Pankreas, Nieren, Nebennieren, Leber, Ovarien und Hoden) wurden in den Jahren 1966-1972 insgesamt 202 Arbeiten einschließlich mehrerer Übersichtsarbeiten und Handbuchbeiträgen veröffentlicht. Von den klinischen und pathologisch-anatomischen Beiträgen verdient hervorgehoben zu werden, daß in den letzten Jahren häufiger als früher über ein gleichzeitig vorhandenes Phäochromozytom der Nebennieren berichtet wurde.

2.) Die von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit wurde bei allen Rassen beobachtet. Die größte Zahl der aus den Jahren 1966-1972 vorliegenden Beobachtungen über die von HIPPEL-LINDAU'sche und über isolierte Angioblastome des Kleinhirns liegt aus Deutschland, Frankreich und England sowie aus den USA vor. Weitere Beobachtungen der letzten Jahre stammen aus Ägypten, Argentinien, Canada, Griechenland, Indien, Jugoslawien, Rumänien, aus der Tschechoslowakei und aus Ungarn. Zahlenmäßig gering sind die Mitteilungen aus Indien und aus der UdSSR. Beobachtungen aus China wurden in den Zentralblättern der Jahre 1966-1972 nicht referiert.

3.) Der Erbmodus der von HIPPEL-LINDAU'schen Krankheit ist autosomal dominant bzw. unregelmäßig dominant mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität im klinischen

Sinne. Ursächlich ist anzunehmen, daß die in der phänotypischen Manifestierung sehr variierende Kombination der einzelnen Mißbildungen bei der von HIPPEL-LINDAU'schen Krankheit auf der Wirkung eines polyphänen Gens beruht. Die von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit zeigt eine ausgeprägte intrafamiliäre Variabilität. Die Ausdehnung des Krankheitsprozesses kann im einzelnen nur auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde festgelegt werden, da es nur so möglich ist, alle im Einzelfall beteiligten "stummen" Herde im Gehirn und die mannigfachen Fehlanlagen und Mißbildungen an den inneren Organen zu erfassen.

4.) Unter den Veröffentlichungen der Jahre 1966-1972 finden sich wieder zahlreiche Familien, in denen die von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit in unterschiedlicher klinischer Manifestierung in 2 - 5 aufeinander folgenden Generationen als autosomal dominantes bzw. unregelmäßig dominantes Erb-leiden beobachtet werden konnte.

5.) Neben Mitteilungen über einzelne Familien wurden auch weitere populationsgenetische-demographische Untersuchungen über die von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit durchgeführt. 1961 hatte CUENDET die Häufigkeit der von HIPPEL-LINDAU'schen Krankheit an Hand der von LARSON (1957) angegebenen Daten auf 1 : 13 000 Neugeborene in Schweden geschätzt. OERTELT (1970) schätzte jetzt auf Grund ihrer Untersuchungen in Baden die Häufigkeit in den Geburtsjahrgängen 1900-1942 auf

1 : 50 000 bis 1 : 60 000 Neugeborene. Von PIOTROWSKI und RÖHRBORN (1965) war die Häufigkeit der von HIPPEL-LINDAU'schen Krankheit in der Durchschnittsbevölkerung von Berlin und in der Mark Brandenburg auf etwa 1 : 230 000 geschätzt worden. Der 1970 von BURHORN errechnete Schätzwert liegt bei etwa 1 : 581 000.

6.) Die erste Schätzung der Mutationsrate für die von HIPPEL-LINDAU'sche Krankheit wurde 1961 von CUENDET durchgeführt. Sie ergab für Schweden eine Mutationsrate von $3,5 \times 10^{-6}$. BURHORN (1970) kam zu einem Schätzwert von $1,8 \times 10^{-7}$. Die Werte von OERTELT (1970) betragen $2 - 4,4 \times 10^{-7}$.

7.) Aus den auch in den Jahren 1966-1972 veröffentlichten Operationsserien mit LINDAU-Tumoren (Angioblastomen des Kleinhirns) geht wiederum hervor, daß diese- wie die einseitigen Akustikustumoren bei der Neurofibromatose- in der überwiegenden Mehrzahl sporadisch in den Familien auftreten. Eine Übersicht über 293 Fälle zeigt, daß 273 (= 93,2%) sporadisch und lediglich 20 (= 6,8%) familiär auftraten. Das Geschlechtsverhältnis zeigt in einer größeren Zusammenstellung von BALDE (1972) unter 443 Angioblastomträgern mit 57,5% (= 255) Männern und mit 42,5% (= 188) Frauen ein statistisch signifikantes Überwiegen des männlichen Geschlechts.

IV. Literaturverzeichnis

(Zusammenstellung der in den Jahren 1966-1972 veröffentlichten Arbeiten über v. Hippel-Lindau'sche Krankheit)

- 1) AITA J.A.
"Von Hippel-Lindau's hemangioblastoma". S. 91-94 In: LYNCH H.T.: Hereditary factors in carcinoma.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1967
- 2) ALBRECHTSEN R.
"Supratentorial hemangioblastoma"
Dan. Med. Bull. 18 (1971) 73-75
- 3) AMOILS S.P., T.R. SMITH
"Cryotherapy of angiomatosis retinae"
Arch. Ophthalmol. 81 (1969) 689-691
- 4) ANONYM
"Angiomatosis retinae"
Arch. Ophthalmol. 75 (1966) 884-885
- 5) APPELMANS M., W. VERBRUGGEN, G. FOSSÉ
"L' angiomatose de von Hippel-Lindau, hamartome, maladie tumorale multiple héréditaire"
Arch. Ophthalmol. (Paris) 32 (1972) 521-530
- 6) ARCHER C.R., G.H. ROBERSON, J.M. TAVERAS
"Posterior medullary hemangioblastoma"
Radiology 103 (1972) 323-328
- 7) ARSENI C., M. MARETSIS, A. VASILESCO
"La maladie de von Hippel-Lindau (à propos d'un cas)"
Rev. Otoneuroophthal. 39 (1967) 174-182

- 8) BABEL P.J.
"Angiomatoses et malformations rétiniennes"
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 72 (1972) 65-74
- 9) BALDE E.
"Symptomatologie und Diagnostik des Angioblastoms.
Klinische Beobachtungen unter besonderer Berücksichtigung
des Großhirnangioblastoms"
Inaug. Diss. Erlangen 1972
- 10) BANERJEE T., W.E. HUNT
"A case of spinal cord hemangioblastoma and review of
the literature"
Am. Surg. 38 (1972) 460-464
- 11) BEDFORD M.A., P.A. MACFAUL
"Retinal vascular changes in untreated retinoblastoma,
resemblance to von Hippel-Lindau disease"
Brit. J. Ophthal. 53 (1969) 382-387
- 12) BERNEY J., E. HAUSSER, J.R. SCHERRER, A. WERNER
"Hémangioblastome cérébelleux et thrombocytopénie"
Neurochirurgie 12 (1966) 586-587
- 13) BETRIX A.F.
"Angioblastome rétinien et tumeur glomérique. Coïncidence
ou identité"
Acta Neuropathol. (Berlin) 18 (1971) 317-326
- 14) BICULAC B., J. GUÉRIN, H. POUYANNE
"Maladies du système nerveux central et polyglobulies"
Bord. Med. 5 (1972) 2425-2432
- 15) BONAMOUR G., M. MALTERRE, P.A. DORNE
"Intérêt de la fluorographie dans une maladie de von
Hippel-Lindau"
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 69 (1969) 889-894

- 16) BONAMOUR G., J. ROUGIER, J. DUQUESNEL
"Maladie de von Hippel-Lindau. Traitement de l'angiomatose
rétinienne par photocoagulation et de la localisation
cérébelluse par exérèse neuro-chirurgicale"
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 70 (1970) 512-518

- 17) BOURDILLON P.J., R.C. HICKMAN
"Von Hippel-Lindau's disease presenting at an early age"
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30 (1967) 559-562

- 18) BÖCK F., H. BRENNER
"Angioblastoma cerebelli - Einklemmungsneigung und
dringliche Therapie"
Wiener Medizinische Wochenschrift 120 (1970) 829-833

- 19) BURHORN D.
"Klinisch-genetische Analyse des von Hippel-Lindau-
-Syndroms, ausgehend von Patienten mit Angiomatosis
retinae"
Inaug. Diss. Heidelberg 1970

- 20) CALAME A., C. RUSSO, J. BERNEY
"2 cases of polyglobulia following tumors (hypernephroma
and cerebellar hemangioblastoma"
Helv. Chir. Acta 37 (1970) 30-33

- 21) CALMETTES L., F. DEODATI, P. BEC, G. BECHAC, F. JEANROT
"Angiome rétinien et fluorographie"
Rev. Otoneuroophtal. 40 (1968) 228-229

- 22) CAMERON S.I., A. DOIG
"Cerebellar tumors presenting with clinical features of
pheochromocytoma"
Lancet 1 (1970) 492-494

- 23) CAMPANA G.
"Su un caso di angiomatosi retinica (morbus di von Hippel) in eta' infantile"
Arch. De Vecchi Anat. Pat. 54 (1968) 139-146
- 24) CASTAIGNE P., M. DAVID, B. PERTUISSET, R. ESCOUROLLE,
J. POIRIER
"L' ultrastructure des hémangioblastomes du système
nerveux central"
Rev. Neurol. 118 (1968) 5-26
- 25) CERVOS-NAVARRO J.
"Elektronenmikroskopie der Hämangioblastome des ZNS
und der angioblastischen Meningiome"
Acta Neuropath. (Berlin) 19 (1971) 184-207
- 26) CHARBONNEL A., F. LEGENT, M. COLLET
"A propos d'un cas de dysréflexie vestibulo-oculaire
croisée dans une maladie de von Hippel-Lindau"
Rev. Otoneuroophtal. 43 (1971) 124-129
- 27) CHATEAU R., J. DE ROUGEMONT, R. GROSLAMBERT
"A propos des tumeurs cérébrales familiales (méningiome
fibroblastique et hémangioblastome solitaire du cervelet)"
J. Med. Lyon 52 (1971) 675-678
- 28) CHILIARIS G., P. PROTONOTARIOS, S. LIARIKOS
"Congenital abnormalities of the cerebral and ocular
vessels"
Oftal. Chron. 7 (1970) 181-194
- 29) COLYEAR B.H.
"Retinal vascular lesions treated by photocoagulation"
Amer. J. Ophthal. 63 (1967) 262-270

- 30) CORDIER J., E. SAUDAX, E. WATRIN
"Angiomatose rétinocérébelleuse (maladie de von Hippel-Lindau): à propos d'une observation"
Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 67 (1967) 951-958
- 31) CORIGLIONE G., C. SCHILLACI
"Malattia di von Hippel-Lindau. Contributo clinico"
Minerva Oftal. 9 (1967) 62-66
- 32) DAMBITE G.
"Otdalennyye rezultaty diatermokoagulatsii kistovidnogo angiomatoza setchatki"
Oftalmol. Zh. 26 (1971) 546-548
- 33) DARR J.L., R.P. HUGHES JR., J.N. MC. NAIR
"Bilateral peripapillary retinal hemangiomas. A case report"
Arch. Ophthalmol. 75 (1966) 77-81
- 34) DASTUR D.K., C.G.S. IYER
"Pathological analysis of 450 intracranial spaceoccupying lesions"
Ind. J. Cancer 3 (1966) 105-115
- 35) DAVID M., R. GARCIN, M. SACHS, J. METZGER
"Maladie de von Hippel-Lindau à localisations multiples. Cérébelleuses et médullaires, révélés avant l'intervention par l'angiographie vertébrale avec soustraction. Incidence hérédofamiliale hautement probable"
Neurochirurgia 9 (1966) 121-132
- 36) DAVID M., R. MESSIMY, M. SACHS, F. CHEDRU
"Hémangioblastomes cérébelleux et compression médullaire"
Presse Med. 76 (1968) 2413-2416
- 37) DAVIS D.O., C.H. ROBERSON
"Angiographic diagnosis of posterior mass lesions"
Seminars Roentgen 6 (1971) 89-102

- 38) DEREUX J.F., R. DJINDJIAN
"Angiomatose familiale disséminée. Étude clinique et
arteriographique"
Rev. Neurol. 125 (1971) 300-302
- 39) DI CHIRO G., J.L. DOPPMAN
"Differential angiographic features of hemangioblastomas
and arteriovenous malformations of the spinal cord"
Radiology 93 (1969) 25-30
- 40) DJINDJIAN R., M. HURTH, R. HOUDART
"Hémangioblastomes médullaires et maladie de von Hippel-
- Lindau (travail préliminaire à propos de 14 cas par
angiographie médullaire"
Rev. Neurol. 124 (1971) 495-511
- 41) DORRELL E.D.
"Intracranial tumour in a mother and son"
St. Bart. Hosp. J. 75 (1971) 8-10
- 42) DUFOUR R.
"Traitement par coagulation de l'angiomatose rétinienne"
Bibl. Ophthal. 75 (1968) 125-128
- 43) DUKE-ELDER S., J.H. DO BREE
"System of Ophthalmology, Vol. 10. Diseases of the Retina".
St. Louis, CV Mosby, 1967
- 44) DVORÁK V., M. MORÁN, K. KUBENA
"Dva případy Hippelovy-Lindauovy angiomatozy"
Česk. Oftal. 25 (1969) 32-35
- 45) ESCOUROLLE R., J. POIRIER
"La maladie de von Hippel-Lindau"
Rev. prat. 20 (1970), Nr. 28, 4439-4457

- 46) FISON L.
"Treatment of von Hippel hemangiomas by photocoagulation"
Trans. Ophthal. Soc. Aust. 26 (1967) 59-61
- 47) FISON L.
"Therapeutic results in angiomatosis retinae"
Bibl. Ophthal. 75 (1968) 132-133
- 48) FISON L.
"Angiomatosis retinae"
Trans. Ophthal. Soc. New Zeal 20 (1968) Suppl. 79-82
- 49) FORNATTO L., P. PORTALEONE, D. SCHIFFER
"Sulla comparsa familiare dell'angioblastome cerebellare
soletario sui suoi rapporti con il complesso von
Hippel-Lindau"
Acta Neurol. (Napoli) 27 (1972) 286-290
- 50) FRENKEL M.
"Retinal angiomatosis in a patient with neurofibromatosis"
Amer. J. Ophthal. 63 (1967) 804-808
- 51) GARDE A., G.E. ALLÈGRE, J. DUQUESNEL
"Une observation d'hémangioblastome cérébelleux"
J. Med. Lyon 48 (1967) 1307-1316
- 52) GARTMANN H.
"Angiophakomatosen"
Fortschritte der Medizin Nr. 33 (1970) 1323-1326
- 53) GERLACH J., H.-P. JENSEN, W. KOOS, H. KRAUS
"Angioblastome, von Hippel-Lindau-Krankheit" S. 674-676
In: Pädiatrische Neurochirurgie. Mit klinischer Diagnostik
und Differentialdiagnostik in Pädiatrie und Neurologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967

- 54) GIORDANO-GUERINI S.
"Contribution à l' étude de l'association phéochromocytome-
-angiomatose"
Thèse, Marseille 1971
- 55) GLEAVE J.
"Cerebellar hemangioblastomas"
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33 (1970) 717
- 56) GOLDBERG M.F., J.R. DUKE
"Lindau-von Hippel disease: a case report with histopatho-
logic findings in a treated and an untreated eye"
Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 66 (1968) 243-268
- 57) GREEN J.R., R.J. VAUGHAN
"Blood vessel tumours and hematomas of the posterior fossa
in adolescence"
Angiology 23 (1972) 474-487
- 58) GREILLET J., J. METZGER, D. DILENGE, R. ROUCAYROL
"Association d'un angiome intrarachidien à des angiomes
cérébelleuses et oculaires"
J. Radiol. Electrol. 19 (1968) 719-722
- 59) GRIZZARD H.T., J.E. WILSON, R.S. HAMILTON, R.L. HIATT
"Angiomatosis retinae (von Hippel's disease)"
J. Tenn. Med. Ass. 63 (1970) 34-36
- 60) GROSSMANN M., K.L. MELMON
"Von Hippel-Lindau disease". Chapter 8 S. 241-259. In
P.J. VINKEN, G.W. BRUYN: The Phakomatoses. Vol. 14.,
Handbook of Clinical Neurology.
North-Holland Publishing Company. Amsterdam 1972
- 61) GROVER C.J., G.O. KRUGER, D.C. REYNOLDS, J.L. BERNIER
"Hemangioblastoma: a vascular odontogenic tumor"
J. Oral Surg. 29 (1971) 273-276

62) GUIDETTI B., A. FORTUNA

"Surgical treatment of intra-medullary hemangioblastoma of the spinal cord. Report of 6 cases"

J. Neurosurg. 27 (1967) 530-540

63) GUIDETTI B.

"Surgical treatment of vascular tumours and vascular malformations of the spinal cord"

Vasc. Surg. 4 (1970) 179-185

64) HAGLER W.S., B.N. HYMAN, W.C. WATERS

"Von Hippel's angiomatosis retinae and pheochromocytoma"

Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 75 (1971) 1022-1034

65) HAINING W.M., P.H. ZWEIFACH

"Fluorescein angiography in von Hippel-Lindau disease"

Arch. Ophthalmol. 78 (1967) 475-479

66) HARTEL-ULKOWSKA N., M. ULKOWSKA

"Znaczenie radioterapii w leczeniu hemangioblastoma mózdzku i mózgu"

Pol. Przegl. Radiol. Med. Nukl. 31 (1967) 155-160

67) HARTMANN-Von MONAKOW K.

"Therapie der Phakomatosen"

Bibl. Psychiatr. Neurol. 139 (1969) 733-734

68) HASKIN B.J.

"Vascular lesions of cerebellum associated with lumbar intradural mass"

J. Amer. Med. Ass. 202 (1967) 224-225

69) HENNESSY T.G., W.E. STERN, S.E. HERRICK

"Cerebellar hemangioblastoma: Erythropoietic activity by radioiron assay"

J. Nucl. Med. 5 (1967) 601-606

- 70) HELLNER K.A.
"Morbus v. Hippel-Lindau"
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 30 (1968) 53-55
- 71) HERDT J.R., P.M. SHIMKIN, A.K. OMMAYA, G. DI CHIRO
"Angiography of vascular intraspinal tumors"
Amer. J. Roentgenol. 115 (1972) 165-170
- 72) HERISHANU Y., S. FELDMAN
"Familial postero-lateral myelopathy and angiomatosis
retinae"
Confin. Neurol. 33 (1971) 186-190
- 73) HERMANN P., H. CLOP, J. BIGORGNE, P. DUBLINEAU
"Deux cas de maladie de von Hippel-Lindau"
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 68 (1968) 265-268
- 74) HERMANN P., P. DUBLINEAU
"Nouveau cas de maladie de von Hippel-Lindau"
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 69 (1969) 759-761
- 75) HOLBACH K.H., J. WAPPENSCHMIDT
"Klinische und arteriographische Verlaufsbeobachtungen
bei einem seltenen Fall mit supra- und infratentorieller
Lokalisation eines Hämangioblastoms"
Radiologe 8 (1968) 387-390
- 76) HOFF J.T., B.S. RAY
"Cerebral hemangioblastoma occurring in a patient with
von Hippel-Lindau disease. Case report"
J. Neurosurg. 28 (1968) 365-368
- 77) HÖPPING W.
"Erfahrungen mit der Lichtkoagulation bei Angiomatosis
retinae, Miliaraneurysmenretinitis (Leber), Morbus Coats
und ähnlichen Veränderungen"
Bibl. Ophthal. 70 (1966) 24-44

- 78) HOUDART R., R. DJINDJIAN, M. HURTH
"Les angiomes de la moelle. Étude clinique. Mécanisme de l'atteinte médullaire. Possibilités thérapeutiques. A propos de 33 cas"
Rev. Neurol. 118 (1968) 97-110
- 79) IIZUKA J.
"Rückfälle bei Lindau-Tumoren"
Acta Neurochirurgica 20 (1969) 281-298
- 80) IIZUKA J.
"Diagnostische Bedeutung der Subtraktionsmethode bei den Lindau-Tumoren des Kleinhirns"
Radiol. Diagn. (Berlin) 10 (1969) 295-296
- 81) IIZUKA J.
"Hemangioblastoma del bulbo raquideo comunicacion de un caso neuroquirurgico"
Neurocirugia 28 (1970) 35-39
- 82) IIZUKA J.
"Differential diagnosis of the intraspinal hemangioblastomas"
Minerva Neurochir. 14 (1970) 100-105
- 83) ILLINGWORTH R.D.
"Pheochromocytoma and cerebellar hemangioblastoma"
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30 (1967) 443-445
- 84) ISHWAR S., R.M. TANIGUCHI, F.S. VOGEL
"Multiple supratentorial hemangioblastomas"
J. Neurosurg. 35 (1971) 396-405
- 85) JAIN I.S., K.C. DAS, B.C. MAHAJAN
"Von Hippel-Lindau disease. A chromosomal study"
J. All. India Ophthal. Soc. 17 (1969) 1-7

- 86) JANJIĆ-ZGURICAS M., M. ARAMBASIĆ
"Slučaj multipnog kongenitalnog hemangioblastoma"
Med. Glas. 25 (1971) 388-391
- 87) JESBERG D.O., W.H. SPENCER, W.F. HOYT
"Incipient lesions of von Hippel-Lindau disease"
Arch. Ophthal. 80 (1968) 632-640
- 88) JULOW J., E. PASZTOR, P. VACZI
"Lindau tumor két nemzedéken át követhető családi előfordulása"
Ideggyógyászati 25 (1972) 82-87
- 89) KAMEL A., A.M. EL NAGGAR
"Study of angiomatosis retinae. Report and management of two cases"
Bull. Ophthal. Soc. Egypt 60 (1967) 323-330
- 90) KARTIN P., A. PETEK
"Von Hippel-Lindausche Krankheit mit spinaler Symptomatik und Pyelon et Ureter duplex"
Nervenarzt 40 (1969) 333-335
- 91) KAWAFUCHI J., T. SHIRAKURA, M. AZUMA, T. TSUNODA, T. MAEKAWA
"Hematological study on a case with cerebellar hemangioblastoma associated with erythrocytosis, with special reference to a erythropoiesis-stimulating activity present in the fluid of the cyst of tumor"
Blut 20 (1970) 69-75
- 92) KENDALL B., J. RUSSEL
"Hemangioblastomas of the spinal cord"
Brit. J. Radiol. 39 (1966) 817-823

- 93) KOBAYASHI M., K. SHIMADA
"Chromosomal aberration in von Hippel-Lindau disease
(Report of two cases)"
Jap. J. Ophthalmol. 10 (1966) 38-44
- 94) KOBAYASHI S., T. KUWABARA
"Supratentorial hemangioblastoma"
Brain Nerve 18 (1966) 915-922
- 95) KOCH G.
"Von Hippel-Lindausche Krankheit" in Handbuch der Human-
genetik, hrsg. von P.E. BECKER, Bd. 5/1, S. 61-67
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
- 96) KOCH G.
"Von Hippel-Lindau disease (angiogliomatosis or angioblasto-
matosis)" S. 502-505. In: P.J. VINKEN, G.W. BRUYN: The
Phakomatoses. Vol. 14 Handbook of Clinical Neurology.
North-Holland Publishing Company. Amsterdam 1972
- 97) KOJIMA K., K. NIIMI, T. YATO
"Three cases of von Hippel disease"
Acta Soc. Ophthal. Jap. 73 (1969) 2633-2648
- 98) KONSTANTINOVA I.F.
"Svoebraznyi sluchai angiomatoza sosudov setchatki"
Vestn. Oftalmol. 4 (1971) 93
- 99) KOOS W.TH., M.H. MILLER
"Intracranial tumors of infants and children"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 100) KORNACKI B.
"Angiografia fluoresceinowa w zespole Hippla-Lindaua"
Klin. Oczna 41 (1971) 443-446

- 101) KRZYSZTOŃ Z., E. GULEWICZ, A. GRUSZKA
"Naczyniakowatość włosniczkowa mostu"
Neurol. Neurochir. Pol. 6 (1972) 135-139
- 102) KUWABARA T.
"Problems on the recurrence of the brain tumors, pituitary adenoma, acoustic neurinoma, congenital tumors and hemangioblastoma"
Brain Nerve (Tokyo) 18 (1966) 129-135
- 103) LANG E.K.
"Cerebellar hemangioblastoma"
J. Indiana Med. Ass. 62 (1969) 1026-1027
- 104) LAVIEILLE J., M. DUFOUR, R. SEDAN, J. LEGRÉ
"Etude angiographique des angioréticulomes multiples du cervelet. (A propos d'un nouveau cas)"
J. Radiol. Electrol. 49 (1968) 756-758
- 105) LECULIER P.
"Contribution à l'étude des formes familiales de la maladie de von Hippel-Lindau"
Thèse Paris 1966, 22 pp.
- 106) LEDINSKY Q., V. MORAVEC, H. BAS, J. DURA
"Supra- and infratentorial angioreticuloma of the brain and bilateral Grawitz tumor of the kidney"
Rozhl. Tuberk. 46 (1967) 770-773
- 107) LEGRÉ J., R. SEDAN, J. LAVIEILLE, J.P. CLÉMENT
"Maladie de von Hippel-Lindau. Ablation des angioréticulomes cérébelleux et guérison. Étude neuro-radiologique avec exploration angiographique sélective des localisations viscérales"
Neurochirurgie 14 (1968) 583-597

- 108) LEGRÉ J., C.I. GUIEN, J.P. CLÉMENT, H. PIÉTRI
"Maladie de von Hippel-Lindau, cancer de la tête du
pancréas, adénome Langerhansien hypoglycémiant. Con-
frontation des aspects radiologiques tumoraux à
caractère angiomateux décélés par artériographie
sélective"
Presse Med. 76 (1968) 1911-1914
- 109) LEPOIRE J., P. TRIDON, J. MONTAUT, H. HEPNER,
L. PICARD, M. WEBER
"Angioréticulome récidivant au cours d'une maladie de
von Hippel-Lindau. Aspects cliniques et artériographiques"
Neurochirurgie 15 (1969) 529-534
- 110) LEPOIRE J., P. TRIDON, E. WORINGER, L. PICARD, M. HEPNER
"Hémangioblastome cérébelleux opérés au même âge chez
le frère et la soeur"
Neurochirurgie 15 (1969) 319-326
- 111) LÜDERS C.J., P. SCHMITZ-VALCKENBERG
"Angioblastom des Großhirns im hohen Lebensalter mit
starken regressiven Veränderungen"
Acta Neuropath. (Berlin) 15 (1970) 70-82
- 112) MACMICHAEL I.M.
"Von Hippel-Lindau's disease of the optic disc"
Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. 90 (1970) 877-885
- 113) MACRAE H.M., B. NEWBIGIN
"Von Hippel-Lindau disease: a family history"
Canad. J. Ophthal. 3 (1968) 28-34
- 114) MALBRAN E.
"Angiomatosis retinae"
Bibl. Ophthal. 75 (1968) 113-115

- 115) MALEK R.S., L.F. GREENE
"Urologic aspects of Hippel-Lindau syndrome"
J. Urol. 106 (1971) 800-801
- 116) MANSCHOT W.A.
"Juxtapapillary retinal angiomatosis"
Arch. Ophthalm. 80 (1968) 775-776
- 117) M6. DONALD P.R., L.K. SARIN
"Treatment of intraretinal angiomas"
Amer. J. Ophthalm. 71 (1971) 298-302
- 118) MERTZ D.P., R. HEIN
"Reaktive Erythrozythämie ohne erkennbare Hypoxämie.
Isolierte Erythrozythämie bei Angioblastoma Lindau"
Münchener Med. Wschr. 5 (1967) 227-233
- 119) MINDER - von GOUOMOËNS I.
"Polyzythämie, Polyglobulie und neurologische Symptome.
Übersicht anhand von fünf eigenen Beobachtungen"
Praxis 60 (1971) 423-429 u. 465-469
- 120) MISHIMA K.
"Histopathologic study on a case of advanced von
Hippel's disease"
Folia Ophthalm. Jap. 17 (1966) 628-631
- 121) MONDKAR V.P., W.MC. KISSOCK, R.W.R. RUSSEL
"Cerebellar hemangioblastomas"
The Nat. Hosp., Queen Square, London (1967) 45p.
- 122) MOORE M.T.
"Progressive akinetic mutism in cerebellar hemangio-
blastoma with "normal pressure hydrocephalus""
Neurology 19 (1969) 32-36

- 123) MORÁN M.
"Hemangiom disku u Hippelovy-Lindauovy choroby"
Čs. Oftal. 27 (1971) 89-92
- 124) MORELLO A., G. NASTASI, F. FILIZZOLO
"Angioreticuloma cistico del lobo frontale"
Acta Neurol. (Napoli) 24 (1969) 102-110
- 125) MUKAI K.
"A case of angiomatosis of optic disc treated with
photocoagulation"
Folia Ophthal. Jap. 18 (1967) 93-101
- 126) MULHOLLAND S.G., N.O. ATUK, M.P. WALZAK
"Familial pheochromocytoma associated with cerebellar
hemangioblastoma"
J.A.M.A. 207 (1969) 1709-1711
- 127) NADJIMI M., F. ENGELHARDT, H.P. JENSEN, P. GRÜB,
H.A. MÜLLER
"Zur Diagnose der Lindau-Tumoren im retrograden
Brachialisangiogramm"
Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 116 (1972) 190-198
- 128) NAGAI M., T. HOSHINO, T. TSUCHIDA
"Tissue culture atlases of brain tumors. 3. Meningioma,
hemangioblastoma, melanoma, neurinoma, pituitary adenoma,
craniopharyngioma, metastatic brain tumors and others"
Brain Nerve (Tokyo) 19 (1967) 1175-1184
- 129) NAHMAN S.
"Complément d'informations concernant un cas familial
publié de maladie de von Hippel-Lindau"
Bibl. Ophthal. 76 (1968) 129-132

- 130) NELLER K., C.V. BRUNNGRABER, W. WECHSLER
"Klinik, Pathologie und Differentialdiagnose der
Großhirnangioblastome"
Acta Neurochir. 21 (1969) 227-252
- 131) NEUHÄUSER G., H. BACKMUND
"Angioblastom (Hämangioblastom), Lindau-Tumor" in Hand-
buch der Kinderheilkunde, hrsg. von OPITZ H. u. F.
SCHMIDT, Bd. VII/2, S. 277
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972
- 132) NIBBELINCK D.W., B.H. PETERS, W.F. MC. CORMICK
"On the association of pheochromocytoma and cerebellar
hemangioblastoma"
Neurology 19 (1969) 455-460
- 133) NISHIMOTO A., S. KAWADA, K. MATSUMOTO
"Parkinsonian syndrome caused by cerebellar hemangio-
blastoma"
Clin. Neurol. 6 (1966) 20-25
- 135) NOETZEL H.
"Das Angioblastom des Kleinhirns (Lindautumor) und das
von Hippel-Lindau-Syndrom"
Med. Welt 23 (1972) 241-243
- 136) NOVOKHITSII A.S., G.I.U. KILIMNIK
"Sochetanie pigmentnoi degeneratsii setchatki s
bolezniu Hippelia"
Vestn. Oftal. 81 (1968) 86-87
- 137) OBLU N., L. WASSERMANN, G. SANDULESCU, A. STANCIU,
G. COSTACHESCU, N. COZMA
"Polimorfismul bolii Lindau. Observatii pe marginea
a doua cazuri clinice"
Neurol. Psihiatr. Neurochir. 16 (1971) 201-210

- 138) OERTEL R.
"Klinisch-genetische Analyse des von Hippel-Lindau-Syndroms, ausgehend von den Angioblastomen des Kleinhirns (Lindautumoren)"
Inaug. Diss. Heidelberg 1970
- 139) ORF G.
""Angioreticulom" der Sella turcica"
Acta Neurochir. 23 (1970) 63-78
- 140) ORTHNER H., E.R. SCHÄFER
"Zentrogene Tetanie bei einem Kleinhirnglioblastom"
S. 326-327, in BUSHE K.A.: Fortschritte auf dem Gebiet der Neurochirurgie
Hippokrates Verlag Stuttgart 1970
- 141) PAILLAS J.E., A. COMBALBERT, J. LAVIEILLE
"Angioréticulomes du cervelet"
Presse Med. 74 (1966) 497-502
- 142) PAILLAS J.E., J. BOUDOURESQUES, A. COMBALBERT, M. BERARD, G. SALAMON
"Angloréticulomes de la moelle cervicale. Trois observations"
Presse Med. 76 (1968) 847-850
- 143) PALMER J.J.
"Haemangioblastomas. A review of 81 cases"
Acta Neurochir. 27 Fasc. 3-4 (1972) 125-148
- 144) PAUFIQUE L., M.P. RAVAUULT, L. DURAND
"Maladie de von Hippel à localisation papillaire"
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 66 (1966) 755-757
- 145) PAUL W.
"Indikationen zur Lichtkoagulation"
Z. Aerztl. Fortbild. (Jena) 66 (1972) 267-269

- 146) PECKER J., H. KERNEC, G. GUY, J. FAIVRE, J.M. SCARABIN
"Maladie de Lindau. Angioréticulome du cervelet. Hém-
angiome du cône terminal, syndrome syringomyélique
(cervical)"
Presse Med. 79 (1971) 635-636
- 147) PERINI S., R. DAL DOSSO
"L'angiomatosi di von Hippel-Lindau"
Ann. Ottalmol. Clin. Ocul. 95 (1969) 397-404
- 148) POIRIER J., R. ESCOUROLLE, R. GOUJARD
"L'ultrastructure des grains des mastocytes (dans les
hémangioblastomes du névraxe)"
Communication au 52 e Congrès de l'Association des
anatomistes, Paris-Orsay, 2-6 avril 1967
- 149) POLIANSKII V.A.
"K voprosu o diagnosticheskom znachenii vertebral 'noi
angiografi pri intratserebelliarnykh opukholiankh"
Vopr. Neirokhir. 34 (1970) 39-42
- 150) PETERS G.
"Angioblastom - Lindau". In: Klinische Neuropathologie.
Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und
peripheren Nervensystems. S. 414-415. 2. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
- 151) PRATT R.T.C.
"Von Hippel-Lindau disease". In: The Genetics of neuro-
logical disorders. S. 97
Oxford University Press, London, New York, Toronto 1967
- 152) RAMSAY H.J.
"Fine structure of hemangiopericytoma and hemangioendo-
thelioma"
Cancer 19 (1966) 2005-2018

- 153) RASCOL M.
"Microscopie électronique des tumeurs de la méninge
(méningiomes et hémangioblastomes)"
Paris: Librairie Arnette 1966
- 154) RAVON R., C. LAPRAS, A. GOUTELLE
"Diagnostic et pronostic des angioréticulomes. A
propos de 11 cas"
J. Med. Lyon 51 (1970) 1905-1908
- 155) RHO Y.M.
"Von Hippel-Lindau's disease: A report of 5 cases"
Canad. Med. Ass. J. 101 (1969) 135-142
- 156) RISING J.D., M. DELP
"Progressive weakness, ataxia, suboccipital headaches,
and confusion"
J. Kansas Med. Soc. 69 (1968) 51-59
- 157) RIVERA E., J.L. CHASON
"Cerebral hemangioblastoma. Case report"
J. Neurosurg. 25 (1966) 452-454
- 158) ROSEN E.
"Vascular malformations in the human retina"
Amer. J. Ophthalm. 67 (1969) 501-511
- 159) SACHS M., G. RANCUREL, R. ESCOUROLLE
"Maladie de von Hippel-Lindau. Hémangioblastomes
medullaires simulant une malformation artério-veineuse"
Neurochirurgie 15 (1969) 575-582
- 160) SAITO I., T. FURIHATA, K. HASHIZUME
"Hemangioblastoma of the spinal cord. Report of a case
of successfull removal"
Brain Nerve 23 (1971) 13-17

- 161) SALDAN I.R.
"Diagnosticheskaia znachimost' fliuorestsentnoi angio-
grafii pri angiomatoze setchatki"
Oftalmol. Zh. 27 (1972) 447-448
- 162) SANDER S., T. NORMANN, W. MATHISEN
"Pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau's
disease in a family"
Scand. J. Urol. Nephrol. 4 (1970) 259-263
- 163) SANO K., T. KUWABARA, O. SATO
"Hemangioblastomas of the brain"
Brain Nerve 19 (1967) 643-653
- 164) SANO K.
"Hemangioblastoma"
Brain Nerve 22 (1970) 126-128
- 165) SATO O., R. KUWABARA, T. TSUCHIDA, H. MIYAKE, C.Y. LIN
"Lindau's disease. Report of 2 families and review of
the literature"
Brain Nerve 18 (1966) 929-940
- 166) SEDAN R., S. RAMPIN, G. FARNARIER
"Angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau"
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 67 (1967) 612-613
- 167) SEGAL N., I. FORI-MATE, E. BOLOGA
"Difficulties in the diagnosis of the early stage of
angiomatosis of the retina - von Hippel's disease"
Rum. Med. Rev. 20 (1966) 76-79
- 168) SELLORS P.J., D. ARCHER
"The management of retinal angiomatosis"
Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. 89 (1970) 529-543

- 169) SHARP W.V., B.I. PLATT
"Familial pheochromocytoma. Association with von Hippel-Lindau's disease"
Angiology 22 (1971) 141-146
- 170) SHOKEIR M.H.K.
"Von Hippel-Lindau syndrome: a report on three kindreds"
J. Med. Genet. 7 (1970) 155-157
- 171) SKUCAS J., R.A. BRINKER
"Cerebellar hemangioblastoma with a tentorial artery supply: Report of a case"
Neuroradiology 3 (1971) 113-115
- 172) SKULTETY F.M., PH.D.M. SORRELL, C.W. BURKLUND
"Hemangioblastoma of the cerebellum associated with erythrocytosis and an unusual blood supply. Case report"
J. Neurosurg. 32 (1970) 700-705
- 173) SMALTINO F., U. GRANIERI
"Visualizzazione di una branca tentoriale del sifone carotideo irrorante un emangioblastoma cerebellare"
Minerva Neurochir. 12 (1968) 242-245
- 174) STERNBERG S., S.E. FAGERBERG, A. FRITJOFSSON, R. TÖRNQUIST, B. WIDMAN
"Fall med von Hippel-Lindau-tumör och bilaterala adrenala feokromocytom"
Läkartidningen 68 (1971) 6062-6064
- 175) SURLOFF A.B.
"Von Hippel-Lindau disease"
J. Amer. Osteopath. Ass. 68 (1968) 565-572
- 176) SZYMANKOWA G.
"Przyczynę do naczyniakowatości siatkówki"
Klin. Oczna 36 (1966) 241-245

- 177) TAMURA H.
"Ocular findings of phacomatoses"
Iryo 22 (1968) 590-598
- 178) TASMAN W., P.K. NASE
"Photocoagulation of angiomatosis retinae"
Bibl. Ophthalm. 75 (1968) 129-131
- 179) TIWISINA T., M. LENTZE, V. BROCKHOFF
"Zur angiographischen Diagnostik und Erbbiologie der
Lindau-Tumoren"
Aerztl. Forsch. 20 (1966) 22-28
- 180) TRAVI C.C., J.A. SOIZA, J.H. COUTO
"Enfermedad de Lagleyze - von Hippel (angiomatosis de
retina)"
Arch. Oftal. B. Air. 44 (1969) 37-39
- 181) TRIDON P., J. MONTAUT, L. PICARD
"Syndrome de Gélinau et hémangioblastome kystique
du cervelet"
Rev. Neurol. 121 (1969) 186-189
- 182) TSARITSYNA G.P., B.N. TSIBEL
"Dva sluchaia semeinogo zabolevaniia bolezni
Hippel-Lindau"
Klin. Med. (Moskva) 45 (1967) 132-135
- 183) UMEDA A., S. UEDA, T. KAJITANI
"Treatment of a case of cerebellar hemangioblastoma
(so - called Lindau's tumor) with a strong hereditary
disposition"
Brain Nerve (Tokyo) 18 (1966) 923-928
- 184) VALL D.
"Angiomatosis retinae"
Bibl. Ophthalm. 75 (1968) 108-112

- 185) VOZZA J.V., G.J. MARGONE
"La enfermedad de Lagleyze - von Hippel-Lindau
(insistiendo en una cuestión de prioridad)"
Arch. Oftal. B. Air. 41 (1966) 91-94
- 186) VUJOSEVIĆ K., B. KANDIĆ, A. CERAMILAC
"Slučaj supratentorijalnog hemangioblastoma"
Med. Pregl. 19 (1966) 297-300
- 187) WAREMBOURG H., E. LAINE, M. PAUCHANT
"Polyglobulie revelatrice d'une récédive d'angioréticulose
du cervelet. A propos d'une observation"
Lille Med. 12 (1967) 702-705
- 188) WATANABE S., T. MATSUZAWA, S. ISHIKAWA
"A case of subclavian steal syndrome with cerebellar
hemangioblastoma"
Brain Nerve (Tokyo) 24 (1972) 607-613
- 189) WEINSTEIN P.
"Ophthalmologische Differentialdiagnose bei Gehirntumoren"
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1972
- 190) WELCH R.B.
"Von Hippel-Lindau disease: the recognition and treat-
ment of early angiomas of the retinae and the use of
cryosurgery as an adjunct to therapy"
Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 68 (1970) 362-424
- 191) WESSING A.
"10 Jahre Lichtkoagulation bei Angiomatosis retinae"
Klin. Mbl. Augenheilk. 150 (1967) 57-71
- 192) WILKINS R.H., I.A. BRODY
"Neurological classics D XXXIX. Studies of cerebellar
cysts. Structure, pathogenesis, and relation to
angiomas of the retinae"
Arch. Neurol. 25 (1971) 472-477

- 193) WIRTALA A.O., J.W. LOOP
"Association of an enlarged tentorial artery with cerebellar hemangioblastoma. A case report"
Radiology 96 (1970) 67-68
- 194) WISE K.S., J.A. GIBSON
"Von Hippel-Lindau's disease and pheochromocytoma"
Brit. Med. J. 1 (1971) 441
- 195) WITMER R., F. VERREY, P. SPEISER
"Retinal angiomas. Atypical cases of retinal angiomas and teleangiectases"
Bibl. Ophthalm. 76 (1968) 113-123
- 196) WOLPERT S.M.
"The neuroradiology of hemangioblastomas of the cerebellum"
Amer. J. Roentgen. 110 (1970) 56-66
- 197) WRIGHT R.L.
"Familial von Hippel-Lindau's disease. Case report"
J. Neurosurg. 30 (1969) 281-285
- 198) WÜSTENBERG H.
"Angioblastom bei einem 1,5 jährigen Kind"
Kinderaerztl. Praxis 35 (1967) 269-273
- 199) ZHELEZNOVA T.P.
"On various features of Lindau-von Hippel disease"
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov. 67 (1967) 683-685
- 200) ZOLFANELLI R.
"Valore diagnostico e patogenesi della poliglobulia negli angioreti del cervelletto"
Arch. Ital. Chir. 94 (1968) 388-400

- 201) ZOLOG N., G. DRAGAN, M. GYULAI, V. NEMOIANU
"Neurofibromatose orbito faciale associée à des anomalies
vasculaires rétiniennes (persistance de l'artère
hyaloïde et tortuosité des vaisseaux rétinien)"
Rev. Otoneuroophthal. 40 (1968) 442-448
- 202) ZÜLCH K.J.
"Atlas of the histology of brain tumors"
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1971

Nachtrag

- 1) CUENDET J.F.
"Les phakomatoses (aspect génétique). 18. Congr. Ass.
Pédiatres Langue franc., Genf 1961, Bd. II.
Karger, Basel 1961
- 2) KRAYENBÜHL H., G. YASARGIL
"Das Kleinhirnhämangiom"
Schweiz. med. Wschr. 88 (1958) 99
- 3) LARSON C.A.
"Capillary angiomatosis of the central nervous system
(Lindau's disease). Genetic aspects."
Acta genet. (Basel) 7 (1957) 341
- 4) PIOTROWSKI W., G. RÖHRBORN
"Eine Familienstudie des klassischen Falles von v. Hippel-
-Lindau-Syndrom"
Langenbeck Arch. Klin. Chir. 311 (1965) 310-322
- 5) SCHMITT J.
"Les formes viscérales des phacomatoses"
Doin Paris 1959

6) WYBURN-MASON R.

"The vascular abnormalities and tumours of the spinal
cord and its membranes"

Kimpton, London 1943

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Koch, Direktor des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und für die Unterstützung bei Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 02. Januar 1949 wurde ich als Sohn des Landwirts Philipp Wimplinger und seiner Ehefrau Maria Anna Wimplinger, geb. Gast, in Erlangen geboren.

Nach 5- jährigem Besuch der Volksschule in Forth wechselte ich auf das Gymnasium über. Im Sommer 1969 bestand ich am "Theresianum" in Bamberg die Reifeprüfung.

Von Juli - September 1969 legte ich den 2- monatigen Krankenpflagedienst ab und begann im WS 1969/70 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Medizinstudium. Ich legte im SS 1970 die naturwissenschaftliche und im WS 1971/72 die ärztliche Vorprüfung ab. Während des WS 1973/74 und des SS 1974 Studium an der Philipps-Universität Marburg. Seit dem WS 1974/75 studierte ich wieder in Erlangen.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 22.07.1975 an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990